

【海外文献紹介】

Role of forkhead box protein A3 in age-associated metabolic decline

Ma X, Xu L, Gavrilova O, Mueller E

Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Sep 30; 111:14289-94. doi:10.1073/pnas.1407640111.

山下 均

中部大学・生命健康科学部・生命医科学科

現代社会を悩ますメタボリックシンドロームはカロリー制限の対極にあるカロリー過剰により進行する肥満をベースとし、糖尿病や動脈硬化の進展により心血管系疾患をまねき健康寿命の短縮につながる。近年の研究から健康寿命の延伸において脂肪細胞の制御が重要であることが明らかとなっている。特に、ヒト褐色脂肪組織 (Brown adipose tissue, BAT) に関する知見が蓄積し BAT の加齢による減少とメタボリックシンドロームの進展が逆相関することが明らかとなったことから、老化/寿命制御との関連からも褐色脂肪細胞研究が活発となっている [1]。本稿では、老化や寿命の主要な調節因子と考えられているフォークヘッド型転写因子 (Fox) 群のなかの Foxa3 について BAT と老化/寿命制御に関する論文を紹介する。

米国 NIH のミュラーのグループは、先行研究において 35 種類の Fox 遺伝子について siRNA を用いて脂肪細胞分化との関連を検討し、Foxa3 が脂肪細胞の分化を正に制御することを見出した [2]。標題の論文では、Foxa3-KO マウスの脂肪組織とエネルギー代謝の加齢変化や寿命に関する成績を報告している [3]。彼らはまず標準食摂取下における表現型について検討を行い、野生型マウスに比べて KO マウスが加齢性肥満やインスリン抵抗性の進展に対して耐性を示し、寿命が有意に延長することを見出した (図 1. a,b)。14 ヶ月齢マウスを詳細に調べた結果、各部位の脂肪組織重量が KO マウスで減少する一方、BAT の活性化とともに鼠蹊部白色脂肪組織 (inguinal white adipose tissue, iWAT) が褐色脂肪化していることが明らかとなった。これらの変化は 2 ヶ月齢の若齢 Foxa3-KO マウスでは観察されなかった。最近、脂肪細胞には白色脂肪細胞とも褐色脂肪細胞とも異なる第 3 の脂肪細胞 “ベージュ/ブライイト細胞 (beige/brite cells)” が存在することが明らかとなった。誘導型褐色脂肪細胞とも呼ばれるベージュ細胞は白色脂肪細胞

と同じ間葉系幹細胞から派生するが、白色脂肪細胞と異なり熱産生タンパク質 uncoupling protein 1 (UCP1) を発現し、適応性熱産生によりエネルギー消費に寄与することが明らかとなっている。遺伝子発現解析から 14 ヶ月齢の Foxa3-KO マウスの iWAT に誘導されたのはベージュ細胞である可能性が示唆された。これらの結果を裏付けるように、加齢した Foxa3-KO マウスは同齢の野生型マウスに比べて、摂食量と行動量に違いはないがエネルギー消費が亢進し、寒冷耐性も上昇していた。

老化過程において褐色脂肪組織が減少し白色脂肪化していくことが知られている。そこで野生型マウスの各脂肪組織における Foxa3 mRNA 発現レベルの加齢変化が検討された。面白いことに、2 ヶ月齢マウスに比べて 14 ヶ月齢マウスの BAT や iWAT では Foxa3 mRNA 発現レベルが大きく上昇していることが明らかとなった。それとは逆に、UCP1 や PGC1  $\alpha$  などエネルギー代謝に関連する遺伝子の発現レベルは有意に減少していたことから、これらの遺伝子発現に対する Foxa3 の転写抑制機能が示唆された。次に彼らは、褐色脂肪細胞分化において重要な役割を果たす PGC1  $\alpha$  遺伝子についてコンピューター解析を行い、PGC1  $\alpha$  プロモーター領域の cAMP 応答配列 (CRE) 近傍に Foxa 応答配列があることを見出した。CRE 結合タンパク質 (CREB) は CRE への結合を介して PGC1  $\alpha$  遺伝子の転写を正に制御する。PGC1  $\alpha$  プロモーターを用いたレポーター解析の結果、Foxa3 は cAMP 応答性のプロモーター活性化を阻害することが判明した。さらに、クロマチン免疫沈降実験により野生型マウスの BAT における Foxa3 プロモーターへの Foxa3 の結合は 2 ヶ月齢マウスに比べて 14 ヶ月齢マウスにおいて顕著に増加している一方、CREB の結合は逆に減少していることも明らかとなった。これらの結果は、加齢とともに Foxa3 の発現が増加することが、PGC1  $\alpha$  の発現を抑制して BAT の機能低下や組織量の減少を招きメタボリックシンドロームの進展を加速している可能性を示唆する。

しかし、なぜ加齢とともに Foxa3 の遺伝子発現が上昇するかは不明であり、老化過程や高脂肪食負荷条件下において Foxa3 の発現レベルを制御する調節因子の同定が必要である。Foxa3 とは反対に、Foxc2 は PGC1  $\alpha$  の発現を正に制御することが報告されているので、

連絡先：〒 487-8501

愛知県春日井市松本町 1200

TEL：0568-51-1111

(内線 8122)

E-mail：hyamashi@isc.chubu.ac.jp

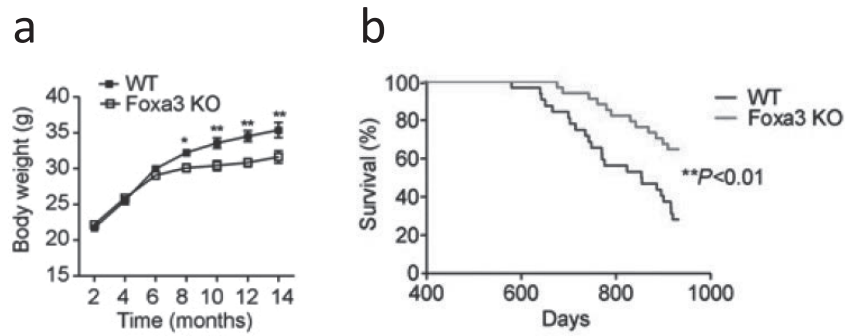


図1 Foxa3-KO マウスは加齢性肥満に耐性を示し長寿である  
 (a) 野生型マウス (WT) と Foxa3-KO マウスの体重の加齢変化。(b) 生存曲線。934 日齢における long-rank test (hazard ratio, 0.34) により、WT 群に比べて KO 群で有意な寿命延長が認められる。

Foxa3 と Foxc2 は拮抗して PGC1  $\alpha$  の発現を調節し脂肪細胞の分化とエネルギー代謝を調節している可能性も考えられる。多細胞生物において寿命制御に関連する Foxo1 や Foxo3A など既知の遺伝子に加えて、Foxa3 は脂肪細胞の制御を介して老化／寿命制御に影響を及ぼすフォークヘッド型転写因子と考えられ、さらなる機能解明に興味もたれる。

#### 参考文献

1. 文部科学省科学技術政策研究所. 肥満解消に期待される褐色脂肪細胞における新知見. 科学技術動向 99 (6) :4, 2009.
2. Xu L, Panel V, Ma X, Du C, Hugendubler L, Gavrilova O, Liu A, McLaughlin T, Kaestner KH, Mueller E. The winged helix transcription factor Foxa3 regulates adipocyte differentiation and depot-selective fat tissue expansion. *Mol Cell Biol.* 33: 3392-3399, 2013. doi: 10.1128/MCB.00244-13.
3. Ma X, Xu L, Gavrilova O, Mueller E. Role of forkhead box protein A3 in age-associated metabolic decline. *Proc Natl Acad Sci USA.* 111: 14289-14294, 2014. doi: 10.1073/pnas.1407640111.